



Tests de prolifération lymphocytaire : indications et prescription

DESCRIPTION :

Les tests de prolifération lymphocytaire permettent d'évaluer *in vitro* la capacité de réponse des lymphocytes T en réponse à une stimulation non spécifique (sans immunisation préalable) par des mitogènes induisant la division cellulaire (phytohématagglutinine (PHA), OKT3 (anti-CD3), PMA-Ionomycine), ainsi que leur capacité à développer une réponse mémoire T spécifique vis-à-vis d'un antigène bactérien, fongique, viral ou parasitaire contre lequel le patient a été exposé au préalable par vaccination (dans les 2 années précédant le test sauf pour le BCG) ou infection.

CONDITIONS PRE-ANALYTIQUES :

- Prélèvement sur héparinate de Lithium (au minimum un tube de 5 ml)
- Transport à température ambiante dans les 24 heures (au-delà, résultats sous réserve) → **si transport long (> 24 heures), prélever un témoin en parallèle.**
- Indiquer le nombre de lymphocytes (NFS) : **test réalisable uniquement à partir d'un minimum de 500 à 1000 lymphocytes/ μ L.**
- Indiquer impérativement les dates de vaccination : **test interprétable uniquement dans les 2 années suivant une vaccination [1]**
- Indiquer les infections éventuelles pour guider le choix des antigènes à tester
- Indiquer la prise éventuelle de traitements immunosuppresseurs, immunomodulateurs ou de corticoïdes pouvant affecter la prolifération lymphocytaire en réponse aux mitogènes.

INDICATIONS : Examen de 2^{ème} intention

1. AU DIAGNOSTIC :

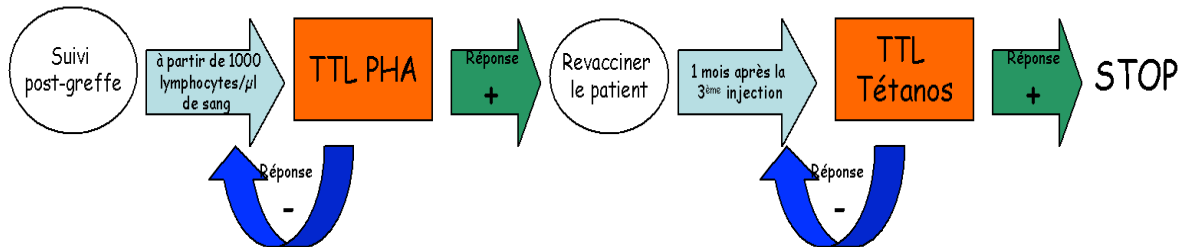
- devant la découverte d'une lymphopénie T et/ou chez un patient présentant une (des) infection(s) sévère(s) évoquant un déficit immunitaire T (infections opportunistes +/- signes d'auto-immunité et/ou d'inflammation digestive) pour lequel l'étude du phénotypage lymphocytaire exclut le diagnostic d'une pathologie connue (Déficit immunitaire combiné sévère (DICS), déficit en molécule du CMH de classe II, etc...)

- chez un patient suspect/atteint de (**uniquement à partir d'un minimum de 500 à 1000 lymphocytes/ μ L**) :

Type de Déficit Immunitaire Héréditaire	TTL				Réf.
	PHA	OKT3	PMA-Iono	Ag	
DICs avec nombre de lymphocytes > 500/ μ L	- ou ↓↓↓			-	[2]
Syndrome d'Omenn	- ou ↓↓			-	[2]
Déficit en <i>ZAP70</i>	- ou ↓↓↓	- ou ↓↓↓	N	- ou ↓↓	[3]
Déficit en <i>CD8A</i>	N	N	N	N	[4]
Déficit en <i>RMRP</i>	↓↓	N ou ↓		N ou ↓	[5]
Déficit en <i>IKBKB</i>	N ou ↓	OKT3 : - ou ↓↓↓ OKT3+CD28 : - ou ↓ OKT3+CD28+IL-2 : N			[6-7]
Déficit dans le complexe <i>CARD11-BCL10-MALT1</i> (CBM)	N ou ↓	OKT3+CD28 : ↓↓			[8]
Déficit en <i>ITK</i>	N	OKT3+CD28 : ↓			[9]
Défauts du flux calcique (<i>ORAI1, STIMI</i>)	↓ ou ↓↓↓	OKT3 : ↓ ou ↓↓↓ OKT3+IL-2 : ↓	↓ ou ↓↓↓	-	[10]
Déficit en <i>PNP</i>	↓↓↓	↓↓↓		↓↓↓	[11]
Défaut d'expression du CMH de classe II (<i>CIITA, RFX5, RFXA, RFXANK</i>)	N			-	[12]
Déficit en <i>FOXN1</i>	- ou ↓↓↓				[13]
Déficit en <i>CORO1A</i>	↓↓				[14]
Déficit en <i>CD40</i> et <i>CD40L</i>	N			N	[15-16]
Syndrome de DiGeorge avec lymphopénie et diminution du % de cellules T naïves	N ou ↓			N ou ↓	
Syndrome de DiGeorge avec					Pas de

<u>nombre normal de lymphocytes</u>					<u>TTL</u>
-------------------------------------	--	--	--	--	------------

2. EN SUIVI D'UNE GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES OU DE THERAPIE GENIQUE :



Chez des patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou une thérapie génique afin d'évaluer la reconstitution des fonctions lymphocytaires T :

- A partir de 1000 lymphocytes/μL → TTL PHA
- Si réponse positive à la PHA → revacciner le patient selon les recommandations (i.e. pas de vaccin vivant atténué) et tester 1 mois après la 3^{ème} injection la réponse aux antigènes vaccinaux
- Si réponse positive aux antigènes → STOP **

** La prescription de nouvelles TTL peut être discutée au cas par cas dans le suivi post-greffe des enfants atteints initialement d'un DICS (déficit immunitaire combiné sévère) ou de certains DICs (déficits immunitaires combinés)

1. F Le Deist: **Comment explorer un déficit immunitaire ?** *Arch Pediatr* 2003, **10 Suppl 4**:510s-512s.
2. WT Shearer, E Dunn, LD Notarangelo, CC Dvorak, JM Puck, BR Logan, LM Griffith, DB Kohn, RJ O'Reilly, TA Fleisher, et al: **Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience.** *J Allergy Clin Immunol* 2014, **133**:1092-8.
3. ME Elder: **SCID due to ZAP-70 deficiency.** *J Pediatr Hematol Oncol* 1997, **19**:546-50.
4. T Espanol, E Mancebo: **CD8 deficiency.** In: *Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach*, 3rd ed. pp. 274-8: Oxford University Press; 2014: 274-8.
5. FD Kavadas, S Giliani, Y Gu, E Mazzolari, A Bates, E Pegoiani, CM Roifman, LD Notarangelo: **Variability of clinical and laboratory features among patients with ribonuclease mitochondrial RNA processing endoribonuclease gene mutations.** *J Allergy Clin Immunol* 2008, **122**:1178-84.
6. U Pannicke, B Baumann, S Fuchs, P Henneke, A Rensing-Ehl, M Rizzi, A Janda, K Hese, M Schlesier, K Holzmann, et al: **Deficiency of innate and acquired immunity caused by an IKBKB mutation.** *N Engl J Med* 2013, **369**:2504-14.



7. C Nielsen, MA Jakobsen, MJ Larsen, AC Muller, S Hansen, ST Lillevang, N Fisker, T Barington: **Immunodeficiency Associated with a Nonsense Mutation of IKBKB**. *J Clin Immunol* 2014, **34**:916-21.
8. SE Turvey, A Durandy, A Fischer, SY Fung, RS Geha, A Gewies, T Giese, J Greil, B Keller, ML McKinnon, et al: **The CARD11-BCL10-MALT1 (CBM) signalosome complex: Stepping into the limelight of human primary immunodeficiency**. *J Allergy Clin Immunol* 2014, **134**:276-84.
9. NK Serwas, D Cagdas, SA Ban, K Bienemann, E Salzer, I Tezcan, A Borkhardt, O Sanal, K Boztug: **Identification of ITK deficiency as a novel genetic cause of idiopathic CD4+ T-cell lymphopenia**. *Blood* 2014, **124**:655-7.
10. C Picard, CA McCarl, A Papolos, S Khalil, K Luthy, C Hivroz, F LeDeist, F Rieux-Laucat, G Rechavi, A Rao, et al: **STIM1 mutation associated with a syndrome of immunodeficiency and autoimmunity**. *N Engl J Med* 2009, **360**:1971-80.
11. R Somech, A Lev, AJ Simon, S Hanna, A Etzioni: **T- and B-cell defects in a novel purine nucleoside phosphorylase mutation**. *J Allergy Clin Immunol* 2012, **130**:539-42.
12. W Reith, C Picard, A Fisher: **Molecular basis of MHC class II deficiency**. In: *Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach*, 3rd ed. pp. 241-57: Oxford University Press; 2014: 241-57.
13. C Pignata, A Fusco, S Amorosi: **Deficiency of FOXP1**. In: *Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach*, 3rd ed. pp. 286-90: Oxford University Press; 2014: 286-90.
14. LR Shiow, K Paris, JM Puck: **Severe combined immunodeficiency due to absent Coronin-1A**. In: *Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach*, 3rd ed. pp. 294-6: Oxford University Press; 2014: 294-6.
15. LD Notarangelo, S Giliani, A Plebani: **CD40 and CD40 Ligand deficiencies**. In: *Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach*, 3rd ed. pp. 324-42: Oxford University Press; 2014: 324-42.
16. R Ameratunga, HM Lederman, KE Sullivan, HD Ochs, K Seyama, JK French, R Prestidge, J Marbrook, WC Fanslow, JA Winkelstein: **Defective antigen-induced lymphocyte proliferation in the X-linked hyper-IgM syndrome**. *J Pediatr* 1997, **131**:147-50.